Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Heidelberg
Direktor Professor Dr. C. Oehme

STANFORD UNIVERSITY
MAR
8
1938
LIBRARY

Über den Antagonismus Dijodtyrosin : Thyroxin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Alfred Sona

aus Landau-Pfalz.

Heidelberg 1936

Druck: Kranz und Heinrichmöller

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent: Herr Prof. Dr. C. Oehme

Dekan: Herr Prof. Dr. Schneider

1937.

Über die Bedeutung des Dijodtyrosins in der Schilddrüse gibt es zwei Ansichten:

die erste, aus der Zeit, da das Dijodtyrosin in der Schilddrüse noch nicht nachgewiesen war, sieht in dem Dijodtyrosin nur eine Zwischenstufe in der Entwicklung vom Tyrosin zum Thyroxin. Die chemische Affinität und die biologische Ähnlichkeit mit dem Thyroxin sprechen dafür.

Die zweite Anschauung, die sich auf Versuche stützt, schreibt dem Dijodtyrosin die Rolle eines dem Thyroxin physiologisch antagonistischen Hormons zu. Darnach soll die Wirkung des Thyroxins von dem jeweiligen in den Geweben vorhandenen Dijodtyrosingehalt abhängen. (Abelin 1.) In zahlreichen Versuchen beweisen Abelin und Schönenberger (2) den Antagonismus Dijodtyrosin : Thyroxin. Darnach betrifft die Wirkung des Dijodtyrosins in erster Linie das Schilddrüsenhormon und die Thyreoidea selbst, indem der gesteigerte Thyroxinumsatz in der Peripherie gebremst wird und die krankhaft veränderte Schilddrüse eine fast normale Struktur erhält. Der Antagonismus Dijodtyrosin : Schilddrüsensubstanz soll allerdings stärker ausgeprägt sein als zwischen Dijodtyrosin und dem reinen Thyroxin. Die antagonistische Wirkung des Dijodtyrosins wird in den Abelinschen Versuchen noch wesentlich verstärkt durch gleichzeitige Darreichung einer spezifischen Diät. Diese Beziehung zwischen Dijodtyrosin und Thyroxin stellt den ersten bekannten Fall dar, wo eine innersekretorische Drüse neben dem spezifischen Hormon auch einen Hemmungsstoff bzw. einen Regulator desselben absondert.

In jüngerer Zeit veröffentlichte Gotta (3) — vorher Dennig u. a. — eine Arbeit über Versuche mit Dijodtyrosin an Basedow-Patienten. Er kommt zu folgenden Ergebnissen:

1. Ein Unterschied in der therapeutischen Wirkung des Lugols und des Dijodtyrosins beim Hyperthyreoidismus des

Menschen ist nicht nachzuweisen; denn zwei der Lugolbehandlung widerspenstige Fälle waren auch dem Dijodtyrosin gegenüber resistent. Der Unterschied in der Wirkung der beiden Mittel ist nur zeitlich bedingt, d. h. in der Reihenfolge ihrer Anwendung: das zuerst angewandte ist immer das wirksamste.

2. Das Dijodtyrosin verdankt seine Wirkung wahrscheinlich dem Jod.

3. Das Dijodtyrosin kann als ein Praehormon des Thyroxins aufgefaßt werden. Sein regelmäßiges Vorkommen in der Schilddrüse, seine biologische Ähnlichkeit und die chemische Verwandtschaft der beiden Substanzen sprechen für diese Annahme.

Die Frage über die Rolle und Wirkung des Dijodtyrosins bei der Hyperthyreose wird von Freund (4) ausführlich und kritisch behandelt, so daß ich mich hier kurz fassen kann. Es sei nur erwähnt, daß er die Dijodtyrosinwirkung nicht für eine reine Jodwirkung hält, sondern vorzüglich für eine Wirkung des Gesamtmoleküls; denn sowohl elementares wie ionisiertes Jod zeigen nicht dieselbe günstige Wirkung wie Dijodtyrosin. Wichtig ist, daß auch bei thyreodektomierten Tieren die Umsatzsteigerung durch Thyroxin mittels Jod ebenso gedämpft wird wie mittels Dijodtyrosin (Sieber und Schmidt). Die Wirkung des Dijodtyrosins ist also nicht an die Anwesenheit der Schilddrüse gebunden.

Der Verfasser dieser Arbeit setzte nun eine Reihe von Versuchen an, bei denen an die Stelle der üblichen Schilddrüsenteste - Grundumsatz- und Leberglykogenbestimmung - die Hypertrophie der Nebennieren trat, welche nach Herring (5), Hoskins (6), Hewitt (7) u. a. durch Schilddrüsen- und Thyroxinfütterung hervorgerufen wird. Nach Herring ist die Hypertrophie der Nebennierenrinde etwas größer als die des Marks. Nebenbei sollte die Wirkung des Dijodtyrosins auf das Leberglykogen nochmals nachgeprüft werden und zugleich die noch unklare Wirkung des anorganischen Jods auf dasselbe bei der experimentellen Hyperthyreose.

Versuchsanordnung:

Die Versuche wurden in zwei Abschnitten vorgenommen:

A. Bei der ersten Versuchsserie wurde nur das Leberglykogen bestimmt. Zu diesem Zweck wurden 8 Gruppen von je 7 Tieren eingesetzt, denen folgende Substanzen injiziert wurden:

Dosis pro die:

Gruppe I: 0,05 mg Thyroxin + 10 mg Dijodtyrosin.
„ II: 0,05 mg Thyroxin + 100 mg Dijodtyrosin.
(davon 90 mg Dijodtyrosin per Magensonde)
„ III: 10 mg Dijodtyrosin
„ IV: 100 mg Dijodtyrosin
(davon 90 mg per Magensonde)
„ V: 0,05 mg Thyroxin + 0,25 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH.
„ VI: Kontrolltiere: 1/4 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH.
„ VII: 0,05 mg Thyroxin + 5,9 mg J als NaJ
(=J—aequivalent 10 mg Dijodtyrosin)
„ VIII: 0,05 mg Thyroxin + 59 mg J als NaJ
(=J—aequivalent 100 mg Dijodtyrosin.)

Den Tieren der Gruppen V und VI wurde deshalb 1/4 ccm $\frac{n}{10}$ Natronlauge injiziert, da sowohl das Dijodtyrosin wie NaJ in $\frac{n}{10}$ NaOH gelöst wurden und so alle Tiere dieselbe Menge Lauge erhielten. Bei der ersten Versuchsreihe wurde keine besondere Standardkost gefüttert, sondern ein Mischfutter, das aus der Küche der Klinik bezogen wurde. Vor dem Experiment wurden die Ratten — es wurden nur männliche weiße Ratten verwendet — gewogen und numeriert. Nach 12 Injektionen wurde das Gewicht der Tiere wiederum festgestellt, dieselben durch Nackenschlag getötet und die Leber herauspräpariert zur Glykogenbestimmung nach Weber.

Tabelle 1: tgl. 0,05 mg Thyroxin + 10 mg Dijodtyrosin. 12 Tage

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 mg Leber
1	139 g	150 g	0,45
2	123 g	102 g	0,29
3	124 g	132 g	2,87
4	142 g	105 g	2,89
5	130 g	117 g	2,21
6	140 g	117 g	0,00
7	125 g	175 g	2,22
Durchschnitt:	131,9 g	128,3 g	1,56

Tabelle 2: tgl. 0,05 mg Thyroxin : 100 mg Dijodtyrosin davon 90 mg per Magensonde. 12 Injektionen.

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 mg Leber
8	140 g	127 g	0,24
9	144 g	106 g	0,42
10	135 g	112 g	0,41
11	125 g	122 g	0,31
12	130 g	152 g	0,26
14	130 g	120 g	0,00
Durchschnitt:	134 g	123,1 g	0,27

Tabelle 3: tgl. 10 mg Dijodtyrosin. 12 Tage.

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 mg Leber
15	145 g	165 g	2,34
16	130 g	168 g	1,66
17	120 g	112 g	2,96
18	130 g	144 g	2,26
19	130 g	145 g	3,47
20	135 g	135 g	1,82
Durchschnitt:	131,7 g	144,8 g	2,42

Tabelle 4: 100 mg Dijodtyrosin tgl. (davon 90 mg per Magensonde). 12 Injektionen.

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 mg Leber
22	120 g	98 g	0,61
23	120 g	148 g	0,90
24	120 g	130 g	0,39
25	120 g	103 g	1,30
27	140 g	195 g	1,56
28	132 g	131 g	0,53
Durchschnitt:	125,3 g	134,1 g	0,88

Tabelle 5: 0,05 mg Thyroxin + ¼ ccm $\frac{n}{10}$ NaOH tgl. 12 Inj.

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 gm Leber
29	115 g	106 g	0,00
30	144 g	157 g	0,22
31	135 g	182 g	0,53
32	144 g	217 g	0,00
33	139 g	129 g	0,37
34	123 g	102 g	0,00
35	134 g	148 g	0,48
Durchschnitt:	133,4 g	148,7 g	0,23

Tabelle 6: Kontrolltiere: ¼ ccm $\frac{n}{10}$ NaOH tgl. 12 Injekt.

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 mg Leber
37	118 g	108 g	2,07
38	118 g	117 g	0,34
39	125 g	147 g	2,83
40	120 g	134 g	2,80
41	147 g	165 g	0,11
42	115 g	100 g	2,41
Durchschnitt:	127,3 g	132,3 g	1,76

Tabelle 7: tgl. 0,05 mg Thyroxin + 5,9 mg J als NaJ. 12 Injektionen.

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 mg Leber
43	160 g	160 g	3,14
44	148 g	178 g	2,74
45	143 g	165 g	2,31
46	113 g	129 g	2,50
47	143 g	138 g	1,58
48	134 g	128 g	0,22
49	120 g	150 g	3,08
Durchschnitt:	135,9 g	149,7 g	2,22

Tabelle 8: tgl. 0,05 mg Thyroxin + 59 mg J als NaJ. 12 Injektionen.

Nr.	Tiergewicht am Anfang	am Ende	Glykogen in mg pro 100 mg Leber
50	110 g	137 g	1,92
51	148 g	167 g	0,24
52	159 g	159 g	0,43
53	106 g	138 g	1,37
54	144 g	140 g	0,27
55	120 g	145 g	1,17
56	130 g	140 g	1,05
Durchschnitt:	131 g	142,4 g	0,92

Innerhalb der einzelnen Gruppen zeigen die Tiergewichte zum Teil eine kolossale Streuung. Bei derselben gemischten Kost und derselben Behandlung treten innerhalb der Gruppen enorme Gewichtsabnahme neben bedeutender Gewichtszunahme auf. In Gruppe I z. B. (s. T. 1) verlor Ratte Nr. 4 über ¼ an Körpergewicht, während Ratte 7 um 40% zunahm. Diese riesigen Unterschiede treten in fast allen Gruppen auf. Aber gerade Ratte Nr. 4 und 7 zeigen deutlich, daß man aus der Gewichtsveränderung nicht auf den Glykogengehalt der Leber schließen darf. Denn Ratte 4 weist trotz ihres Gewichtsverlustes einen höheren Glykogengehalt auf als Ratte 7. Ganz unerwartet und unerklärlich ist die nicht geringe Gewichtszunahme in Gruppe V (s. Tab. 5), insbesondere von Ratte Nr. 32. Und doch war gerade in der Leber dieser Ratte überhaupt kein Glykogen zu finden.

Die Wirkung des Thyroxins auf den Glykogengehalt der Leber ist aus Tab. 5 ersichtlich. In 3 Fällen war kein Glykogen nachzuweisen, in den übrigen 4 Tierlebern nur geringe Mengen. Die normalen Glykogenwerte der Leber der weißen Ratte unter unseren Versuchsbedingungen sind in Tab. 6 dargestellt; allerdings fallen die Werte von Ratte 38 und 41 zu sehr aus dem Rahmen und beeinträchtigen dadurch den Durchschnittswert. Die antagonistische Wirkung des Dijodtyrosins

gegenüber dem Thyroxin ist nicht abzuleugnen, wenn man die Glykogenwerte der Gruppe I (s. Tab. 1) betrachtet. Die Tiere Nr. 3, 4, 5 und 7 weisen dieselben Glykogenwerte auf wie die Tiere der Normalgruppe; dagegen konnte das Dijodtyrosin bei den Ratten Nr. 1, 2 und 6 die Wirkung des Thyroxins nicht unterdrücken.

Ein kurzer Blick auf die Resultate der Gruppe II (s. Tab. 2) zeigt sofort, daß in dieser Gruppe das Dijodtyrosin vollkommen wirkungslos blieb. Die Glykogenwerte derselben sind nahezu identisch mit denen der Thyroxingruppe (s. Tab. 5). Der Grund liegt in der Überdosierung des Dijodtyrosins. Abelin und Schöneberger (8) sind der Ansicht, daß bei Überdosierung von Dijodtyrosin als Gegenkompensation eine vermehrte Thyroxinauschüttung der Thyreoidea auftritt. Gruppe III (s. Tabelle 3) weist normale Glykogenwerte auf. Gutmann, Sloan, Benedict und Palmer (9) haben ja schon Versuche angestellt, die zeigen, daß sich mit Dijodtyrosin bei normalen Tieren keine Hypothyreose erzielen läßt. Die Glykogenwerte der Gruppe IV (s. Tab. 4) dagegen sind deutlich vermindert infolge der Schilddrüsenreizung durch die reichliche Dijodtyrosinzufuhr.

Vergleicht man nun die Wirkung des Dijodtyrosins mit der von JNa auf Thyroxin, so finden sich in diesem Versuch wenigstens keine Anhaltspunkte, die dazu berechtigten, dem Dijodtyrosin gegenüber dem anorganischen J (JNa) einen Vorzug zu geben. Denn in Gruppe VII (s. Tab. 7) versagte JNa nur einmal (Ratte Nr. 48) und in zwei Fällen (Nr. 43 und 49) wurden sogar erhöhte Reserven an Glykogen vorgefunden, eine Wirkung des anorganischen Jods, die schon von Zwehl (10) beschrieben wurde. Die Resultate der Gruppe VIII (s. Tab. 8) zeigen ebenfalls eine Jodüberdosierung, aber die Glykogenwerte von Gruppe VIII liegen wesentlich höher als die der entsprechenden Dijodtyrosingruppe. Immerhin liegt der durchschnittliche Glykogengehalt bei der Dijodtyrosin- und der Jodgruppe in entsprechender Dosierung ziemlich nah beisammen (s. Tab. 1 und 7).

Zusammenfassung:

1. Das Dijodtyrosin zeigt im Durchschnitt eine deutliche Thyroxin-antagonistische Wirkung: es hindert in geeigneter Dosierung den durch Thyroxin verursachten Glykogenabbau der Leber.

2. Anorganisches Jod in aequivalenten Mengen besitzt die gleiche Wirkung.

B. Zweite Versuchsreihe:

Bei der zweiten Versuchsserie, die vor allem wegen des Ausbleibens einer Thyroxinwirkung auf das Körpergewicht in Gruppe V (s. Tab. 5) angesetzt wurde, wurden die nachstehenden 7 Gruppen mit je 8 Albinoratten eingesetzt. Gleichzeitig wurde der Frage nachgegangen, ob dem Tyrosin ohne Jod eine Wirkung auf Thyroxin zukomme.

Gruppe Ia: 0,05 mg Thyroxin + 10 mg Dijodtyrosin
„ IIIa: 10 mg Dijodtyrosin
„ Va: 0,05 mg Thyroxin + 1/4 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH
„ VIa: Kontrolltiere: 1/4 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH
„ VIIa: 0,05 mg Thyroxin + 5,9 mg J als NaJ
„ IX: 0,05 mg Thyroxin + 4,18 mg Tyrosin
(= Tyrosin-äquivalent 10 mg Dijodtyrosin)
„ X: 4,18 mg Tyrosin.

Sämtliche Substanzen wurden subcutan injiziert.

Als Tierfutter wurde die Mc Collum'sche Kost verwendet, da wir dachten, daß die großen Gewichtsschwankungen innerhalb der einzelnen Gruppen vielleicht auf uneinheitliche Futteraufnahme zurückzuführen sind:

Weizen, ganz gemahlen	67,5%
Casein, roh	15 %
Vollmilchtrockenpulver	10 %
Butterfett	5,2%
Kochsalz	0,8%
Calciumcarbonat	1,5%

Die Zubereitung des Futters erfolgte alle 3 bis 4 Tage, so daß es immer in frischem Zustande den Tieren verabreicht wurde. Ursprünglich war eine Versuchsdauer von 12 Injektionen vorgesehen. Aus einem untersuchungstechnischen Grund — der Versuch sollte nicht weiter geführt

werden, da inzwischen die Wirkung des Thyroxins auf das Körpergewicht nachgeprüft und eine Gewichtsverminderung bei Fütterung einer einheitlichen Kost erreicht worden war; es stellte sich dabei aber heraus, daß die Cholesterin- und Nebennierengewichtswerte der ersten Versuchsreihe infolge nicht ganz einwandfreier Präparation der Nebennieren nicht zu verwerten waren — wurde der Versuch aber unterbrochen zu einem Zeitpunkt, wo die Tiere der Gruppen Ia und IIIa bereits 12 Injektionen, die der Gruppen VIIa 9 Injektionen und die der Gruppen IX und X 5 Injektionen erhalten hatten. Bei den Tieren der Gruppen Va und VIa trat keine Versuchsunterbrechung ein. Während der Pause wurden alle Tiere mit der angegebenen Kost weiter gefüttert. Da am Ende der Unterbrechung des Experiments die einzelnen Tiergruppen im Gesamtgewicht ihr Anfangsgewicht wieder erreicht, bezw. überschritten hatten, erhielten alle Tiere nach der Pause 12 weitere Injektionen. Der Versuch wurde also nach der Pause so weiter geführt, als ob er erst jetzt begonnen würde. Als Anfangsgewicht wird demnach bei der Berechnung der untenstehenden Tabelle das Gewicht der Ratten am Ende der Pause genommen. Der Verfasser dieser Arbeit schreibt dieser Versuchsunterbrechung einen erheblichen Einfluß auf den weiteren Verlauf des Experimentes zu.

Nach Beendigung der oben genau beschriebenen Versuchsdauer wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, die Nebennieren sorgfältig herauspräpariert, von jeglichem Fett befreit und in Wiegegläschen, deren Gewicht bekannt war, auf der Mikrowage gewogen. Außerdem wurde von der Leber einer jeden Ratte ungefähr 1 gr herausgeschnitten. Die Cholesterinbestimmung erfolgte durch Aetherextraktion nach Entwässerung mittels Gips und Digitoninfällung gravimetrisch. In der Poliklinik ist dieses von Thannhauser benutzte Verfahren in zahlreichen früheren Bestimmungen an Blut und Organen wesentlich besser gefunden worden als die Hydrolyse mit NaOH und nachfolgender Aetherextraktion. Es wurde immer hydrolysiert, also das Gesamtcholesterin bestimmt.

Tabelle 9:

Gruppe: 12 Injektionen pro dosi:	Ia 0,05 mg Thyroxin + 10 mg Dijodtyrosin	IIIa 10 mg Dijod-tyrosin	Va 0,05 mg Thyroxin + ¼ ccm $\frac{n}{10}$ NaHO	VIa Normaltiere: ¼ ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	VIIa 0,05 mg Thyroxin + 5,9 mg J als NaJ	IX 0,05 mg Thyroxin + 4,18 mg Tyrosin	X 4,18 mg Tyrosin
Körpergewichtsab- bzw. zunahme in gr pro 100 gr Tier:	— 16,9	— 3,2	— 19,7	+ 4,7	— 21,5	— 7,3	— 2,6
Nebennierengewicht in mg pro 100 gr Tier:	22,7	21,3	29,9	17,2	25,0	20,0	17,8
Gesamtcholesterin in mg pro 100 mg Nebennieren:	4,13	4,39	2,80	3,53	4,27	7,71	6,82
Gesamtcholesterin in mg pro 100 mg Leber:	0,183	0,156	0,291	0,299	0,216	0,222	0,196

Wie aus Tabelle 9 zu ersehen ist, haben diesmal nur die Kontrolltiere zugenommen. Die Körpergewichtsabnahme bei der Thyroxingruppe (Va) betrug 19,7%. Sie wurde durch Dijodtyrosin (Gr. Ia) nur wenig gebremst, während sie bei den Tieren, die JNa (Gr. VIIa) anstatt Dijodtyrosin erhielten, noch erheblicher war. Aber wesentlich unterdrückt wurde die körpergewichtsvermindernde Wirkung des Thyroxins durch Tyrosin (Gr. IX).

Daß der Gewichtsverlust der Tiere der Gruppen Ia und VIIa so enorm hoch ist, dafür macht der Verfasser — wie oben bereits angedeutet — zu einem nicht geringen Teil die früher erwähnte Versuchsunterbrechung mitverantwortlich. Als Beweis sei folgendes angeführt:

Tabelle 10: Gruppe Ia: Vom 24. IX. 35. bis 7. X. 35 12 Injektionen (0,05 mg Thyroxin + 10 mg Dijodtyrosin), vom 7. X. bis 11. X. 35 Versuchsunterbrechung, vom 11. X. bis 23. X. 35 weitere 12 Injektionen.

Nr.	Gew. am 24. IX.	Gew. am 7. X.	Gew. am 11. X.	Gew. am 23. X.
1	150 g	129 g	143 g	gest.
2	158 g	150 g	145 g	119 g
3	144 g	137 g	143 g	102 g
4	150 g	170 g	168 g	102 g
5	129 g	109 g	125 g	85 g
6	127 g	120 g	128 g	125 g
7	145 g	114 g	127 g	gest.
8	140 g	151 g	164 g	132 g
Gesamtgewicht	1143 g (ohne Ratte 1 und 7:	1080 g	1143 g 873 g	— 725 g)

Nach der ursprünglich vorgesehenen Versuchsdauer von 12 Injektionen hatten also die Tiere der Gruppe Ia (s. Tab. 10) nur um 5,5% an Gewicht abgenommen. Nach der Versuchsunterbrechung hatten sie genau ihr Anfangsgewicht vom 24. IX., zu Beginn des Experimentes, wieder erreicht, um nach weiteren 12 Injektionen um 16,9% an Gewicht zu verlieren. Vor der Pause war demnach die Thyroxin-antagonistische Wirkung des Dijodtyrosins bedeutend stärker. Nach der Unterbrechung entzog sich der Tierkörper, wenigstens was das Körpergewicht und den Allgemeinzustand betrifft, immer mehr dieser antagonistischen Wirkung des Dijodtyrosins. Bei der täglichen Behandlung der Ratten konnte der Verfasser selbst beobachten, daß die Tiere der Gruppen Ia und auch der Gruppe VIIa gegen Ende des Versuches immer mehr an Gewicht abnahmen. Zwei Tiere der Gruppe Ia gingen am letzten Versuchstage ein. Auch

Abelin hat die Tatsache schon festgestellt, daß der Organismus sich der antagonistischen Wirkung des Dijodtyrosins entzieht, sobald eine Pause in der Behandlung eintritt.

Trotzdem ist der Antagonismus Dijodtyrosin : Thyroxin an den Werten des Nebennierengewichtes und des Nebennierengesamtcholesterins noch gut festzustellen.

Bei der Kontrollgruppe (s. Tab. 9, VIIa) kommen auf 100 gr Tier 17,2 mg Nebennieren. Dieser Wert liegt um 5,1 mg niedriger, als der, den Donaldson (11) für die normale männliche Ratte von 100 gr Körpergewicht angibt. Wie sehr das prozentuale Verhältnis Nebennierengewicht : Körpergewicht von der jeweiligen Kost abhängt, hat H. A. F. Gohar (12) schon in einer Arbeit veröffentlicht. Gohars Resultate seien nochmals eigens angeführt, da sie mit den Werten dieses Versuches fast übereinstimmen. Er fand bei einer täglichen Thyroxindosis von 0,5 mg ein Nebennierengewicht von 27,6 mg pro 100 g Tier gegenüber 17,4 mg pro 100 g Tier bei den Kontrolltieren.

Im vorliegenden Versuch betrug das Nebennierengewicht pro 100 g Tier bei der Thyroxingruppe (Tab. 9, Va) 29,9 mg gegenüber 17,2 der Normaltiere, also eine Hypertrophie von 73,8 %. Diese durch Thyroxin verursachte Nebennierenhypertrophie wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Dijodtyrosin auf 32 %, von JNa auf 45 % und von Tyrosin gar auf 16 % herabgedrückt (s. Tab. 9, Gr. Ia, VIIa u. IX). Die Wirkung der Dijodtyrosins war — auch unter Berücksichtigung der Fehlergrenze — etwas besser als die des anorganischen Jods. Aber am intensivsten wurde die Hypertrophie der Nebennieren durch Tyrosin unterdrückt.

Ferner zeigt die Tab. 9, daß das Thyroxin eine prozentuale Cholesterinverminderung der Nebennieren verursacht, da mit der Nebennierenhypertrophie nicht gleichzeitig eine vermehrte Cholesterinablagerung einhergeht. Der Cholesteringehalt der Nebennieren der Gruppe Va ist 20 % niedriger als derjenige der Kontrolltiere. Diese prozentuale durch Thyroxininjektionen

erfolgende Senkung des Nebennierencholesterins wird sowohl durch Dijodtyrosin wie durch JNa nicht nur verhindert, der Cholesteringehalt wird sogar erhöht und zwar durch Dijodtyrosin um 17% und durch JNa um 21%. Eine enorme Erhöhung des Cholesterins in den Nebennieren bewirkte das Tyrosin (Gr. IX).

Bei dem Cholesterin der Leber ist es gerade umgekehrt. Hier wird der Cholesteringehalt durch Thyroxin gar nicht beeinflußt; denn in Gruppe Va ist das Lebercholesterin in derselben Konzentration wie in der Leber der Normaltiere. Dagegen wirkt sowohl Dijodtyrosin (Gr. IIIa) wie Tyrosin (Gr. X) — Jod allein wurde nicht injiziert — cholesterinvermindernd. Durch gleichzeitige Injektion von Thyroxin wurde diese Cholesterinsenkung in der Leber etwas hintangehalten (Gr. Ia u. X).

Zusammenfassung.

Die Versuche zeigen, daß sowohl Dijodtyrosin wie Jod und ganz besonders Tyrosin — in entsprechender Dosierung — die durch Thyroxin bedingte Nebennierenhypertrophie weitgehend aufheben. Die durch Thyroxin bewirkte prozentuale Abnahme des Nebennierencholesterins geht in eine Zunahme über. Weitaus am stärksten ist die prozentuale und absolute Cholesterinanreicherung unter Tyrosin. Am Lebercholesterin ergibt sich durch Thyroxin keine Veränderung, wohl aber durch Dijodtyrosin und Tyrosin, die bei gleichzeitiger Thyroxindarreichung geringer ist.

Zum Schluß möchte ich noch einiges über die Beziehungen zwischen Nebennieren und Schilddrüse hinzufügen. Die Hormone beider Drüsen, sowohl das Thyroxin wie das Adrenalín, leiten sich vom Tyrosin ab (Abelin 13). Abelin zeigte in früheren Versuchen, daß Dijodtyrosin bei der Störung der Thyreoidea sowie der Nebennierenfunktion eine günstige Wirkung ausübt. Sowohl in diesen Versuchen wie in den Abelin'schen (13) konnte die experimentelle Hyperthyreose auch

durch Tyrosin besonders gut beeinflußt werden. Desgleichen zeigte Abelin auch, daß die Stoffwechselwirkung des thyreotropen Hormons durch Tyrosin abgeschwächt wird. Herring (5) stellte schon 1917 fest. daß der Adrenalingehalt der Nebenniere bei der experimentellen Hyperthyreose bedeutend herabgesetzt ist. Desgleichen bemerkte Koelsche (14) einen akuten Adrenalinmangel bei Tieren, die täglich eine Minimaldosis von Nebennierenrindenextrakt und gleichzeitig Thyroxin erhielten. Auf der anderen Seite kamen sowohl Schuler und Wiedemann (15) wie Heinsen und Wolf (16) zu der Feststellung, daß die Niere aus Tyrosin durch Dekarboxylierung Tyramin bilden kann und aus Tyramin entsteht im Nebennierenmark Adrenalin. Diese Tyraminbildungsfähigkeit der Niere aus Tyrosín wäre eine Erklärung für die günstige Wirkung des Tyrosins bei der Hyperthyreose. Eine weitere Erklärung wäre folgende: bei der Hyperthyreose ist das Verhältnis Thyroxin : Dijodtyrosin zugunsten des Thyroxins verändert (Freund 4). Es wäre denkbar, daß sich bei Tyrosinverabreichung aus diesem durch Jodanlagerung Dijodtyrosin bildet und so sich das Verhältnis Thyroxin : Dijodtyrosin dem normalen nähert. Durch Dijodtyrosin läßt sich das gestörte Verhältnis deshalb nicht hinreichend regulieren, da bei Überdosierung gerade das umgekehrte, nämlich eine vermehrte Thyroxinabsonderung der Thyreoidea, erreicht wird und deshalb bei schweren Graden von Hyperthyreose nicht die nötige Menge Dijodtyrosin verabreicht werden kann.

Literaturverzeichnis.

(1) Abelin, Biochem. Z. 116, 138 (1921), 138, 161 (1923), 233, 483 (1931), Klin. Wschr. 1931, 2201—2205.

(2) Abelin und Schönenberger, Z. f. d. ges. Exp. Med. 88, 1. u. 2. Heft, (1933), 528—542.

(3) Gotta, Z. f. klin. Med. 128, 1—11 (1935).

(4) Freund, (Dissertation an der Med. Poliklinik, Heidelberg:) „Die Rolle des Dijodtyrosins in der Physiologie der Schilddrüse und der Klinik der Hyperthyreosen".

(5) P. T. Herring, Quarterly Journal of Experimental-Physiology, Vol. XI, Nr. 1, S. 47 (1917), Vol. XI, Nr. 3 und 4, S. 231 (1917)

(6) E. R. Hoskins, The Journal of Experimental Zoology, Vol. 21, S. 295—346 (1916)

(7) J. A. Hewitt, Quarterly Journal of Exp. Physiology, Vol. XII, Nr. 4 (1920).

(8) Abelin und Schönenberger, siehe (2), S. 542.

(9) Gutmann, Sloan, Benedict und Palmer, I. americ. med. Assoc. 101, 256 (1933).

(10) Zwehl, Arch. Entw. mechan. Orig. 107, 456 (1926).

(11) Donaldson, The Rat, Data and Reference Tables, S. 255 (1924).

(12) H. A. F. Gohar, The Effect of Diet, of Insulin and of Thyroxine upon the Adrenaline-Content of the Suprarenal-Glands. The Journal of Physiology, Vol. 80, Nr. 1 (1933).

(13) Abelin, Naturwissenschaft, Heft 30, S. 528 (1935).

(14) Koelsche, Mayo-Clin. 9, 55—57 (1934).

(15) Schuler und Wiedemann, Münch. Med. Wschr. 29, 1149—1150 (1935).

(16) Heinsen und Wolf, Z. klin. Med. 128. 213 (1935).

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet, Herrn Prof. Dr. C. Oehme für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich die Arbeit außer der angegebenen Literatur vollkommen selbständig gemacht habe.

Alfred Sona.

Lebenslauf.

Geboren am 25. April 1912 als Sohn des Lehrers Friedrich Sona in Landau i. d. Pfalz, besuchte ich vier Jahre die dortige Volksschule und anschließend daselbst das humanistische Gymnasium. Nach dem Abitur im März 1931 studierte ich Medizin an den Universitäten Freiburg i. Brg. und Würzburg, wo ich im Sommer 1933 das Vorexamen ablegte, und weiterhin an den Universitäten Freiburg i. Brg., Köln und Heidelberg. Hier beendete ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen im Herbst 1936.